Symptomer på depression

En person, der lider af depression oplever alt gråt i gråt. Det, der før gav en følelse af glæde, er nu ligegyldigt. Man kan altså ikke mobilisere følelser over for sine nærmeste, om det kan få en til at føle sig som et dårligt menneske, som igen kan forværre/vedligeholde depressionen. Symptomerne ved depression er energiløshed, søvnforstyrrelser, koncentrationsbesvær, selvmordstanker, appetitforstyrrelser, selvbebrejdelse, angst og indre uro, tvangstanker og nedsatte seksuelle lyster. Det er ikke alle med depression, som har alle symptomer, og der kan også opstå nye symptomer, hvis tilstanden forværres.

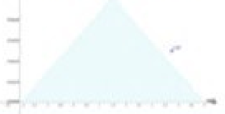
Citalopram som CNS lægemiddel

Lipinski's Rule-of-Five (CNS – version)	Citaloprams værdier
1. Molvægt ≤ 500 g/mol	1. 324, 399 g/mol
2. Log P ≤ 5	2. Log P= 3,76
3. HBD ≤ 5	3. 0 HBD
4. HBA ≤ 10	4. 3 HBA

Ifølge Lipinski's regler fra lægemidler til CNS, må de højst have en molvægt på 500 g/mol, her kan vi se, at Citalopram opfylder dette, da den har en molvægt på 324,392 g/mol. Derefter kræver regelsættet, at lægemidlet har en log P værdi på 4 eller under, hvilket Citalopram også opfylder, da den har en logP-værdi på 3,76.Den næste regel, siger at lægemidlet højst må have 3 eller mindre HBD, hvilket Citalopram opfylder med dets 3 HBD. Den sidste regel siger, at lægemidlet højst må have 6 HBA. Her har Citalopram 0 HBA.

Siden Citalopram opfylder alle Lipinski's regler, kan det forventes at være et godt lægemiddel.

Golden Triangle

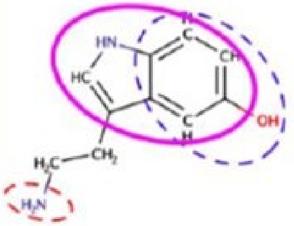


For at undersøge Citaloprams evne som CNS-lægemiddel, opstillede vi et Golden Triangle Plot, hvor lægemidlet gerne skal ligge inden for trekantens rammer, selvom det ikke altid er tilfældet. Modellen har samme koncept som Rule of five, da det tester lægemidlets gennemtrængelighedsevne.

Ud ad x-aksen ses log P og ud ad y-aksen ses molarmassen i g/mol. Vi ses, at Citalopram ikke ligger inde for trekantens rammer. Det skal dog nævnes, at kun 77% af CNS-lægemidler er inde for rammerne.

Signalstoffer

Ifølge signalstofteorien er det manglen på signalstofferne dopamin, serotonin og noradrenalin, der forårsager depression.

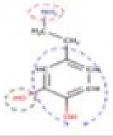


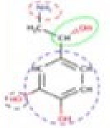
Serotonin

Kemisk navn: 5-hydroxy-tryptamin.
Funktionelle grupper: Primær amin (rød), en phenol (blå), og en indol (lilla). Stofklassen er amin.
Polaritet: Upolært.
Serotonin ift. depression: Det styrer funktioner som appetit, kvalme og søvnrytmen, som alle påvirkes ved depression.
Funktion: Siden serotonin er en neurotransmitter, virker den ved at videregive nervesignaler og regulere intensitet af deres effekt .

Dopamin

Kemisk navn: 4-(2-aminoethyl)benzen -1,2-diol
Funktionelle grupper: Primær amin (rød), en hydroxy gruppe (sort) og en phenol (blå). Den tilhører stofklassen amin.
Polaritet: Polært.

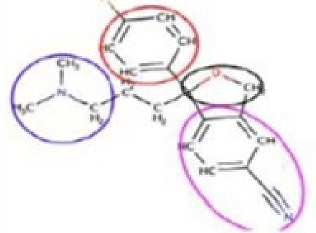




Noradrenalin

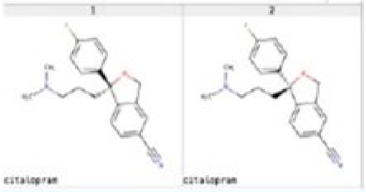
Kemisk navn: 4-(2-amino-1-hydroxyethyl)benzen-1,2-diol.
Funktionelle grupper: En phenol (blå), en primær amin(rød), en hydroxygruppe (sort) og en sekundær alkohol (grøn). Stofklassen er amin.
Polaritet: Polært.

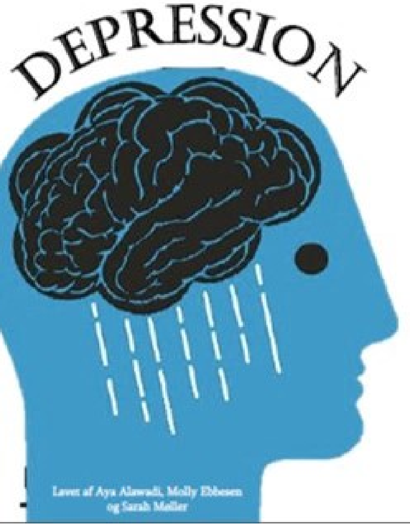
Citalopram



Funktionelle grupper: Hydrofile tertiære amin (blå), hydrofobe grupper - ether (sort) og nitril (lilla) og en benzenring (rød).
Base egenskab: Den tertiære amin giver molekylet en base egenskab, da nitrogenatomets ledige elektronpar kan danne en elektronparbinding til en hydron. Citaloprams aminogruppe i strukturformlen er uden ladning, hvilket vil sige på baseform. Aminen optræder i denne form indtil den virker som base og derved protoniseres.
Hydrogenbindingsdonorer- og acceptorer: HBA = 3, HBD = 0.

Stereoisomeri: To optiske isomere, fordi stoffets asymmetriske carbon (det kirale center) har et spejlbillede. Molekylet har en R(-) isomer og S(+) isomer. Forskellen mellem disse to er, at bindingen med benzenringen vender ind i planen for nr. 2 modsat nr. 1, som vender ud af planen.
Escitalopram: Nyt medikament, der kun indeholder S(+)-formen, fordi det kun er S(+)-formen som besidder den ønskede medicinske virkning.



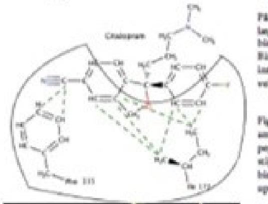


Lavet af Aya Alawadi, Molly Ebbesen og Sarah Møller

Virkningsmekanisme

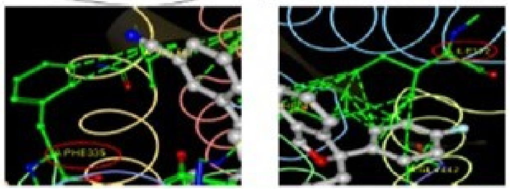
Citalopram indtages oralt, hvilket gør at den absorberes via transcellulær transportmekanismen gennem mave-tarm kanalen via tarmcellemembranens dobbelt phospholipidlag grundet dens polaritet. Herefter skal Citalopram igennem leveren før det optages i blodbanen. Blodets strømning leder citalopram (syreform) til hjernen. Lægemiddelmolekylet passerer blod-hjerne-barrieren ved at ligevægten mellem citalopram på syreform og på baseform reagerer som forklaret i " Le Chateliers princip". Citalopram indgiver sig i synapsen, og binder sig til transportproteinet SERT som en antagonist, hvilket vil sige at den hæmmer proteinets virkning ved at blokere genoptagelsen af serotonin i den præsynaptiske neuron. Bindingen mellem SERT og citalopram kan finde sted, da opbygningen af citalopram og kroppens naturlige signalstof (serotonin) ligner hinanden meget. Denne rumlige opbygning tillader citalopram at udkonkurrere eller erstatte bindingerne som serotonin danner med transportproteinet SERT. Dette medvirker til, at mængden af serotonin i synapsekløften øges, hvilket er den ønskede effekt.

Lægemidlets binding med target



På baggrund af de mange upolære grupper danner lægemiddelmolekylet escitalopram intermolekylære bindinger til aminosyrerne i proteinet SERT. Bindingslommen til venstre viser at disse intermolekylære kræfter sker i form af hydrofobe vekselvirkninger (illustreret som grønne stiplede linjer)

Figurerne viser hvordan escitalopram vekselvirker med aminosyrerne Ile nr. 172 og Phe nr. 335 fra SERT's peptidkæde. De hydrofobe vekselvirkninger ses som stiplede grønne forbindelser i henholdsvis bindingslommen i 2D og 3D, der udspringer fra de upolære carbonforbindelser i de aromatiske ringe.



Fremtidig behandlinger

Nyere forskning har undersøgt, hvordan man kan fremme virkningen af SSRI-præparater. Undersøgelser viser at en kombination af SSRI'er og lægemidler, der selektivt blokerer 5-HT_{1A}(en undertype af 5-HT receptorer) vil fremskynde begyndelsen af SSRI-præparatets terapeutiske virkning. Dette skyldes at rollen som 5-HT_{1A} autoreceptorer har, er at de forhindrer serotoninfrigivelsen fra endeterminalerne. Dvs. ved at blokere 5-HT_{1A} receptorernes forhindrende effekt, altså hvis det kombinerede lægemiddel virker som antagonist for 5-HT_{1A} receptorer, vil det medføre større serotonin mængder i synapsekløften. Som følge af dette vil man forvente en hurtigere terapeutisk effekt for fremtidig behandling. Derudover er forskere, begyndt at flytte fokus til de neurokemiske teorier om depression. Herunder hvordan antidepressiva virker på hjernens neuroplasticitet. Disse nyere teorier om udviklingen af depression tyder på, at neural plastiske ændringer kan forårsage symptomer på nogle psykiske lidelser. Når neural plasticitet er aktiveret, kan det medføre en reorganisering af dele fra nervesystemet ved at ændre synapsernes effektivitet, hvilket kan involvere dannelse og eliminering af synapser og nerveceller. Aktiveringen af neuralplasticiteten kan dog både forårsage sygdomme men også gavne skadet nerveceller. Eksempelvis er den positive fremgang efter et slagtilfælde, et resultat af aktiveringen af neural plasticitet. Derfor vil en yderligere forskning på dette område muligvis medføre fremtidige behandlinger, der virker ved at fremkalde hjernens naturlige genopretnings mekanisme (neural plasticitet). Det store spørgsmål er dog, hvordan kan man aktivere neuralplasticiteten og være sikker på, at den gavner i stedet for at skade?

Litteraturliste

1. Brookshire, Bethany, "Explainer: What is dopamine?", Science for students. Fundet på: https://www.sciencenewsforstudents.org/article/explainer-what-dopamine
2. Gerlach, J. & Bech, P. (2006). Depression: symptomer, årsager og behandling
3. Kehler, Jan: MPO–MultiParameter Optimering: Drughunters, Lundbeck A/S: https://www.lundbeck.com/upload/drughunters/2014/pdf/MPO_vs2.pdf (Besøgt 10.12.18)
4. Molecule of the month: "Citalopram - A new treatment for depression". http://www.chm.bris.ac.uk/motm/citalopram/citalopramh.htm
5. Molinspiration: "Molinspiration property engine". Fundet på https://www.molinspiration.com/cgi-bin/properties
6. Munthe, Søren: Kemi der virker
7. Møller, Aage R.: Benefits and Harm from Plasticity of the Brain
8. NCBI: How do antidepressants work? New perspectives for refining future treatment approaches: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5410405/ (Besøgt 15.12.18)
9. NCBI:"X-ray structures and mechanism of the human serotonin transporter": https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4898786/ (Besøgt 11.12.18)
10. Netdoktor: "Depressionens symptomer": https://netdoktor.dk/sygdomme/fakta/depressionssymptomer.htm (Besøgt 27.02.19)
11. Parbo, Henrik; Nyvad, Annette; Mortensen, Kim Kusk: Kend Kemien 2
12. RCSB, PDB: https://www.rcsb.org/pdb/explore/viewerLaunch.do?viewerType=LX&structureId=5I71 (Besøgt d. 29/3/19)